UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1941-1942

N° 5

CONTRIBUTION AU TRAITEMENT DE L'ENCÉPHALITE VACCINALE

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le mercredi 17 décembre 1941

PAR

Mme REBOUL née JOUBERT Denise

Externe des Hôpitaux

Née à Prailles (Deux-Sèvres), le 6 août 1911

Examinateurs de la Thèse

MM. CREYX, professeur ..... *Président.*

BONNIN, professeur .....

DE GRAILLY, agrégé ..... *Juges.*

FONTAN, agrégé .....

BORDEAUX

Imprimerie BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1941

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536526_0002

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1941-1942

N° 5

CONTRIBUTION AU TRAITEMENT DE L'ENCÉPHALITE VACCINALE

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le mercredi 17 décembre 1941

PAR

Mme REBOUL née JOUBERT Denise

Externe des Hôpitaux

Née à Prailles (Deux-Sèvres), le 6 août 1911

Examinateurs de la Thèse

MM. CREYX, professeur ..... *Président.*

BONNIN, professeur .....

DE GRAILLY, agrégé ..... *Juges.*

FONTAN, agrégé .....

BORDEAUX

Imprimerie BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1941

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen ..... M. MAURIAC.
Assesseur ..... M. LABAT.
Doyen honoraire ..... M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DENIGES, BEILLE, CHAVANNAZ, C. SIGALAS,
SABRAZES, BEGOUIN, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ABADIE.

PROFESSEURS

	MM.
Clinique médicale	MAURIAC. / DUPERIE.
Clinique chirurgicale et gynécologique	JEANNENEY.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.
Clinique d'accouchements..	ANDERODIAS.
Anatomie pathologique et microscopie clinique ..	DAMADE.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.
Hygiène	LEURET.
Médecine légale et déontologie	LANDE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale ..	RECHOU.
Chimie	CHELLE.
Botanique et matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Zoologie et parasitologie..	SIGALAS.
Médecine expérimentale ..	AUBERTIN.
Clinique ophtalmologique..	TEULIERES.

	MM.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	ROCHER.
Clinique médicale des maladies des enfants	CRUCHET.
Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF
Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ.
Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques..	N.
Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY.
Clinique des maladies nerveuses et mentales	N.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Hydrologie thérapeutique et climatologique	CREYX.
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.

LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales).
CHARRIER (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	DUFOUR.
Physiologie	FRANCK.
Médecine générale	PIECHAUD. / DELMAS-MARSALET. / DE GRAILLY. / FONTAN.
Chirurgie générale	BROUSTET. / DERVILLEE. / SARIC. / DUBARRY. / LOUBAT. / MASSE. / DARGET. / MAGENDIE. / POUYANNE.

	MM.
Obstétrique	RIVIERE. / MAHON.
Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
Physique médicale	N.
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie..	CASTAGNOU.
Histoire naturelle pharmaceutique	GIRARD.
Pharmacie	MESNARD. / GRANGER.
Histoire naturelle médicale et parasitologie	R. MANDOUL.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	N.
Accouchements	RIVIERE.
Puériculture	FAUGERE.
Zoologie et parasitologie..	R. SIGALAS.
Médecine légale	DERVILLEE.
Urologie	DARGET.
Législat. pharmaceutique..	POPLAWSKI.
Ophtalmologie	BEAUVIEUX.

	MM.
Physique médicale et pharmaceutique	N.
Anatomie	J. BEAUVIEUX.
Chimie minérale	CASTAGNOU.
Botanique	GIRARD.
Pharmacie galénique	MESNARD.
Bactériologie	MOUREAU.
Physiologie	LIARD.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON FRÈRE

PROFESSEUR AGRÉGÉ D'HISTOIRE AU LYCÉE DE BORDEAUX

A MON MARI

LE DOCTEUR RENÉ REBOUL

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A MON BEAU-PÈRE

LE DOCTEUR JEAN REBOUL

MÉDECIN-PRATICIEN A SAINT-JEAN-DE-LUZ

A MES BEAUX-FRÈRES

LE DOCTEUR ANDRÉ REBOUL

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE BORDEAUX
MÉDECIN-PRATICIEN A HENDAYE

LE DOCTEUR JACQUES FAURE

INTERNE DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE BORDEAUX
ET DES HOPITAUX

A Monsieur le Docteur BOISSERIE-LACROIX

MÉDECIN DES HOPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Qui nous a initiée à l'étude de la médecine infantile et que nous ne saurions jamais assez remercier de son enseignement si vivant et de la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

A Monsieur le Professeur agrégé FONTAN

MÉDECIN DES HOPITAUX

Qui nous a fait le très grand honneur de faire partie de notre jury de thèse.

A Monsieur le Professeur agrégé DE GRAILLY

MÉDECIN DES HOPITAUX
CHEF DES TRAVAUX D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Mon cher Maître,

Grâce à votre extrême bienveillance j'ai pu bénéficier de vos conseils si éclairés et de votre grande expérience qui m'ont guidée et encouragée pendant mes études médicales.

Je vous suis très reconnaissante de m'avoir inspiré le sujet de cette thèse et de m'avoir fourni des documents cliniques si précieux. Je vous prie, mon cher Maître, d'accepter ce travail en témoignage bien modeste de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur BONNIN

PROFESSEUR DE MÉDECINE COLONIALE ET CLINIQUE
DES MALADIES EXOTIQUES
MÉDECIN DES HOPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Qui nous fait le très grand honneur d'accepter de juger ce modeste travail.

A Monsieur le Professeur SABRAZÈS

PROFESSEUR HONORAIRE
MEMBRE ASSOCIÉ DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Dans le service de qui nous eûmes l'heureux privilège de faire pendant la guerre un stage si riche pour nous d'enseignement.

A Monsieur le Professeur CREYX

PROFESSEUR D'HYDROLOGIE THÉRAPEUTIQUE ET CLIMATOLOGIE
MÉDECIN DES HOPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Mon cher Maître,

Au cours de votre précieux enseignement et à l'occasion de divers examens, vous m'avez toujours montré une extrême bienveillance. Je regrette de n'avoir pu bénéficier qu'indirectement des leçons si brillantes de votre expérience clinique. Aujourd'hui, vous me faites le très grand honneur de présider cette thèse.

Veuillez, mon cher Maître, accepter l'expression de ma profonde reconnaissance.

INTRODUCTION

On sait la gravité que présente toujours l'encéphalite vaccinale, conséquence heureusement rare de la vaccination anti-variolique, et l'issue fatale qui, trop souvent, intervient après une évolution rapide de cette maladie. Nous pensons apporter une contribution modeste, mais efficace, au traitement de cette affection, en décrivant le beau résultat obtenu récemment à Bordeaux par une thérapeutique nouvelle, basée essentiellement sur l'emploi de la sulfa-pyridine. Il semble bien certain, en effet, et notre travail aura pour but de le montrer, que, seul, ce traitement est responsable de la guérison complète de l'enfant soignée cet été à Bordeaux, par M. le professeur agrégé de Grailly.

Nous avons été naturellement amenée à rechercher les cas comparables que d'autres auteurs ont pu décrire récemment, la thérapeutique par les sulfamides en étant encore à son début.

Les recherches bibliographiques, entreprises à cette occasion, nous ont montré qu'il n'existait qu'une seule observation d'encéphalite vaccinale guérie par les sulfamides, celle d'auteurs anglais, I. Schjoth-Iversen. Cependant, la sulfamidothérapie a été utilisée avec succès contre d'autres infections à ultra-virus. Tout récemment, Guillain et Tiffeneau ont cité la guérison rapide d'une encéphalite choréïque grave, par l'emploi du 1162 F. Les commentaires qu'ils ont faits à cette occasion encouragent nettement l'emploi de cette chimiothérapie, qui a modifié totalement l'évolution habituelle de la

maladie, alors que le traitement classique institué tout d'abord avait totalement échoué.

Antérieurement, Hinojar et Corvacho avaient déjà signalé les bons effets du Prontosil lors d'une épidémie de variole survenue à Saragosse. Enfin, Arnaud a traité un cas d'encéphalite par le soludagénan avec plein succès.

L'efficacité de la sulfamidothérapie dans les maladies à ultra-virus ne doit pourtant pas nous surprendre. Les expériences de Levaditi ont montré la sensibilité de la maladie de Nicolas et Favre et de la fièvre aphteuse à ce traitement. Le trachome, infection rebelle à tant de thérapeutiques, obéit lui aussi aux sulfamides. Dernièrement H. Périé, dans une thèse de Bordeaux, montrait l'heureuse influence d'un traitement de cet ordre sur le zona ophtalmique.

Toutefois, il faut bien avouer qu'on a été peu encouragé à employer les dérivés benzéniques sulfurés dans les infections à ultra-virus, les travaux expérimentaux de Levaditi ayant démontré la carence de ces corps dans l'encéphalite américaine et l'influenza.

En même temps Ronse n'obtenait aucun résultat dans la chorio-méningite expérimentale de la souris, dans la poliomyélite ou dans l'herpès, ce qui, à vrai dire, contredit les conclusions de Rosenthal, Wooley et Bauer qui avaient signalé l'efficacité du protonsil dans la chorio-méningite expérimentale de la souris.

Il faudrait donc, pour se conformer aux faits, répartir les maladies à ultra-virus en deux catégories, celles qui sont influencées par les sulfamides et celles qui restent réfractaires. Peut-être la raison de ces réactions opposées est-elle due à la constitution chimique des différents groupes de virus, dont la diversité a été mise en valeur par des travaux tout récents sur les virus et les bactéries[1].

1. Boivin, *Bactéries et virus*. Voir aussi dans la *Presse médicale* 8-11 octobre, « Bactéries et virus. L'orientation actuelle de la microbiologie », par Bezançon.

En attendant l'entente des auteurs sur ce point d'intérêt général, les observations que nous venons de relater, en accord avec ce que nous avons personnellement remarqué, nous permettent d'attribuer empiriquement aux sulfamides l'action suivante : une sédation rapide des signes nerveux, des signes généraux et des signes locaux avec l'abolition de leurs complications habituelles, l'atténuation et la disparition rapide des signes subjectifs, l'abréviation notable de la durée de la maladie dont les complications graves, en particulier les séquelles, n'apparaissent pas.

Pour essayer de comprendre, de façon plus précise, l'action des sulfamides dans notre observation, comme d'ailleurs dans des cas analogues, nous avons divisé ainsi notre travail :

I. Dans un *premier chapitre*, nous donnons l'*observation* de notre malade et les *commentaires* qu'elle nous inspire.

II. Dans un *deuxième chapitre*, nous envisageons le mécanisme d'action de la sulfamidothérapie et, dans ce but, nous tentons, d'une part, de déterminer quel est le processus d'intervention des sulfamides dans l'encéphalite vaccinale. en tenant compte des diverses théories pathogéniques, émises au sujet des encéphalites des maladies infectieuses; d'autre part, d'étudier les rapports de la sulfamidothérapie et des ultra-virus.

III. Dans un *troisième chapitre*, nous exposons quels sont les résultats du traitement sulfamidé observés en clinique sur l'encéphalite vaccinale.

CHAPITRE PREMIER

A. **Observation.**

M. le professeur agrégé de Grailly est appelé le 17 juillet 1941 auprès d'une enfant de 10 ans 1 /2 dont les antécédents péréditaires et personnels (coqueluche, rougeole, oreillons, varicelle sans aucune complication) sont normaux. *La vaccination anti-variolique* a été pratiquée dans le jeune âge mais *sans effet*; la mère dit que « le vaccin n'avait pas pris ». L'enfant a subi une nouvelle vaccination et l'inoculation de la vaccine a été pratiquée au niveau de la cuisse gauche le 3 juillet 1941. Elle était à ce moment-là, et depuis un mois, dans un état de santé plutôt médiocre : furoncle au niveau de l'aile du nez puis au niveau de l'angle externe de l'œil, croissance staturale rapide, surmenage scolaire et dépression. Néanmoins la vaccine évolue normalement du 3 au 10 juillet. A cette date, des modifications de l'état général apparaissent avec fébricule et troubles de l'humeur. En même temps des modifications locales se produisent, pustules extrêmement élargies, énorme macule rouge allant jusqu'au pli de l'aine, suivies de deux petites pustules au pied droit, puis d'une pustule au pied gauche. En outre, l'enfant souffre terriblement de la cuisse gauche au niveau des lésions cutanées.

Le 11 et 12 juillet la température qui s'était élevée à 40 s'y maintient et l'état général est très touché.

Dans la nuit du 12 au 13 juillet, des manifestations nerveuses apparaissent constituées par de l'agitation, de l'insomnie et des soubresauts généralisés très fréquents. Une sédation s'est produite le 14 et le 15 juillet, puis le 16, alors que l'amélioration paraissait définitive, la fièvre reparaît.

Le 17 juillet la température est à 39°9, l'enfant est très abattue et sur ce fond d'adynamie marquée apparaissent de l'agitation et de nombreux soubresauts. C'est alors que M. le professeur agrégé de Grailly, appelé, constate de l'ataxo-adynamie, des cris et des convulsions généralisées avec prise de la musculature oculaire. Les globes oculaires sont animés de secousses cloniques et la paupière gauche est atteinte de ptosis. L'examen clinique montre dans l'intervalle des convulsions, outre ce ptosis de la paupière gauche, de la contracture pyramidale des membres inférieurs. Par contre, on ne constate ni trismus, ni vomissements, ni signes méningés ni troubles respiratoires. La mobilisation même légère des membres inférieurs entraîne des douleurs atroces à maximum gauche.

Localement il existe à gauche une énorme escarre très profonde entourée d'une zone dure, chaude, rouge et douloureuse. Une adénopathie satellite existe au pli de l'aine gauche et les ganglions de l'aine droite sont eux aussi tuméfiés quoique d'une façon moins prononcée. M. le professeur agrégé de Grailly devant l'atteinte de l'état général ordonne six demi-comprimés de Dagénan, soit 1 gr. 50.

Le 18 juillet les convulsions ne reparaissent plus, mais les signes infectieux et les autres troubles nerveux demeurent : fièvre à 39° 9, pouls extrêmement rapide, ataxo-adynamie, contractures du type pyramidal. La réaction locale est aussi intense que le jour précédent. Le docteur Boisserie-Lacroix, appelé alors en consultation, est d'accord avec M. le professeur agrégé de Grailly pour maintenir et accentuer la thérapeutique sulfamidée. L'enfant reçoit ce jour-là quatre comprimés de Dagénan, soit 2 grammes.

Le 19 juillet, la température s'abaisse un peu (39°2). Une ponction lombaire pratiquée est négative. On ne relève rien d'anormal dans les urines. Localement l'état est inchangé. Le traitement est le même.

Le 20, l'absorption de Dagenan étant maintenue, la température continue à s'abaisser et le 21 la fièvre n'est plus qu'à 37°9. On note alors une amélioration des signes généraux et des signes locaux. La prostration a disparu, le syndrome pyramidal s'est atténué et, localement, la croûte de l'escarre commençant à se détacher est enlevée; l'endolorissement local a aussi bien diminué.

L'amélioration se poursuit ainsi et le 31 juillet tout a disparu, il ne reste plus au niveau du point d'inoculation de la vaccine qu'une ulcération de 1 cm. 5 de diamètre environ. Le bilan des lésions nerveuses est entièrement négatif et on ne relève plus rien tant du point de vue psychique que du point de vue somatique.

Le traitement sulfamidé est supprimé à partir du 22 juillet. La posologie avait donc été la suivante : le 17 juillet 1 gr. 50, le 18, 2 grammes, le 19, 2 grammes, le 20, 1 gr. 50, le 21, 1 gramme et le 22, 0 gr. 50 soit une dose totale de 8 gr. 50 de Dagenan.

L'évolution à partir du 31 juillet a été excellente. L'enfant a repris une vie normale et le 16 août la croûte formée au niveau de l'ulcération qui subsistait le 31 juillet se détache.

Lors du dernier examen, le 1er décembre, l'enfant est en parfait état de santé; elle ne présente aucune séquelle nerveuse et a repris ses études scolaires qu'elle mène fort bien.

En résumé, il s'agit d'une fillette qui, ayant subi sans résultat une première inoculation vaccinale dans la première enfance, a présenté lors d'une seconde inoculation vaccinale pratiquée à l'âge de 10 ans 1/2 alors qu'elle était dans un état de moindre résistance physique des manifestations de deux ordres :

1° Une vive réaction locale avec dissémination de pustules vaccinales, énorme escarre et douleur très intense à son niveau;

2° Un état général extrêmement touché avec ataxo-adynamie, hyperthermie, convulsions d'allure sévère et hypertonie pyramidale avec ptosis de la paupière gauche. Ces réactions locales et générales ont commencé à évoluer vers l'amélioration avec un parallélisme frappant dès l'institution d'un traitement sulfamidé. Après l'absorption d'une dose totale de 8 gr. 50 de 693 (sulfa-pyridine, Dagénan), tous les phénomènes ont disparu et on n'a constaté aucune séquelle. La persistance d'un état normal s'est maintenue par la suite et quatre mois après la maladie, l'enfant est dans un état absolument correct qui lui permet de mener une vie semblable à celle de ses condisciples de lycée.

B. **Commentaires.**

Cette observation nous inspire les remarques suivantes :

1° Nous avons eu affaire à une maladie extrêmement grave, le système nerveux a été sévèrement touché, les signes généraux ont présenté une allure à grands fracas et les réactions cutanées ont été très intenses, accompagnées d'une escarre de dimensions peu courantes avec une importante perte de substance. Malgré la gravité des signes généraux et des signes locaux, la guérison est survenue rapidement.

2° Cette crise n'a pas eu de suites, et la guérison se maintient quatre mois après, avec une absence notoire de séquelles.

3° La maladie est apparue après une première inoculation de vaccine ; on ne peut, en effet, retenir la première intervention pratiquée dans le jeune âge, qui ne s'est accompagnée d'aucune modification locale ou générale.

4° Enfin, cet état est survenu sur un terrain déjà préparé, puisque depuis un mois l'état de santé de cette enfant était fort médiocre. Retenons aussi l'âge relativement avancé de la petite malade : 10 ans et demi.

Il s'agit donc d'une encéphalite vaccinale, qui a guéri et qui n'a laissé aucune séquelle.

Si nous comparons l'allure et les caractères de cette observation avec d'autres cas d'encéphalite vaccinale signalés dans la littérature médicale, si nous tenons compte des statistiques et des conclusions des travaux qui ont paru sur la question, en particulier de la remarquable thèse de Thérèse Comby, nous pouvons dire que notre malade a fait, à un âge plus avancé que d'habitude, une encéphalite extrêmement grave, dont la sévérité risquait d'entraîner une issue fatale, dont les symptômes ont été classiques (convulsions et contractures), mais fort prononcés, dont la réaction locale a dépassé largement ce que l'on voit dans la moyenne des cas et dont l'allure générale justifiait largement l'apparition de séquelles importantes.

La vaccination s'effectuant, en général, de 2 mois à 1 an,

la majorité des cas d'encéphalites se produit à ce moment. Mais, en proportion, la fréquence de cette redoutable maladie est beaucoup plus forte entre 5 et 10 ans. « Il semble que ce soit après des primo-vaccinations tardives (à partir de 5 ans) que le maximum d'encéphalites ait été publié » (Th. Comby). Dans la majorité des cas, la pustulation est courante, la date d'apparition des accidents nerveux ne varie qu'assez peu du sixième au treizième jour. Après l'inoculation, la symptomatologie est faite surtout de convulsions et de contractures, la mortalité est forte, de 31 pour 100 pour les primo-vaccinés, ce qui, par rapport aux autres encéphalites des maladies infectieuses, est une statistique très sévère. Les séquelles sont fréquentes.

Ainsi, par la sévérité de sa symptomatologie, par l'intensité de sa réaction cutanée, l'observation que nous présentons aurait dû *a priori* être suivie de séquelles importantes, sinon entraîner la mort. Au contraire, nous avons assisté non seulement à une issue heureuse, mais encore les séquelles ne se sont pas produites et une guérison totale se maintient depuis quatre mois.

Nous sommes donc en présence d'un cas qui semble échapper à ce que l'on sait de l'évolution ordinaire de cette affection. Quelle est la cause possible d'une évolution aussi heureuse qu'inattendue? Nous ne pouvons pas nous empêcher de songer à la thérapeutique instituée en la circonstance, thérapeutique qui n'est pas habituellement employée. La sulfamidothérapie établie au moment où les signes généraux et locaux étaient extrêmement graves, a entraîné en quarante-huit heures une amélioration des manifestations aussi bien générales que locales. Les douleurs très accusées se sont rapidement atténuées. Les pustules qui envahissaient non seulement la cuisse gauche, mais qui encore s'étendaient sur le pied gauche, puis sur le pied droit, ont vu leur caractère envahissant disparaître instantanément. Bien mieux la réaction ainsi localisée a vite diminué d'intensité, la réaction inflammatoire environnant l'escarre a disparu et l'élimination de

l'escarre elle-même s'est produite dès le troisième jour du traitement.

Non moins rapide a été la disparition des signes généraux : hyperthermie, prostration et symptomatologie nerveuse se sont éclipsées moins de trois jours après le début de l'absorption des sulfamides.

Ainsi, on ne peut pas ne pas retenir la coïncidence entre un brusque amendement des signes locaux et généraux et la prise de Dagénan. Etant donnée la non-conformité de notre cas avec l'allure habituelle des encéphatiles vaccinales, et la nouveauté d'une semblable thérapeutique, on est amené à établir une relation de cause à effet entre une aussi heureuse évolution et le traitement employé.

CHAPITRE II

MÉCANISME D'ACTION DE LA SULFAMIDOTHÉRAPIE

A) **Sur quels germes agissent les sulfamides.**

Nous venons de voir qu'un cas particulièrement sévère d'encéphalite vaccinale avait eu une guérison rapide et sans séquelles, contrairement à ce que les connaissances actuelles permettaient de prévoir. Nous avons estimé que le traitement sulfamidé institué en la circonstance, était la cause d'une issue aussi heureuse. Essayons de dépasser cette simple constatation et d'expliquer comment les sulfamides ont pu agir sur notre malade. Pour comprendre par quels mécanismes la sulfa-pyridine est intervenue, il est nécessaire d'étudier l'encéphalite vaccinale elle-même et de préciser la cause de cette maladie infectieuse. C'est, évidemment, la seule façon d'envisager sérieusement les faits, et c'est dans la mesure où nous connaîtrons la nature de cette affection, que nous pourrons rechercher l'influence des sulfamides sur elle.

Les auteurs qui se sont préoccupés de la question émettent deux hypothèses au sujet de l'encéphalite vaccinale. Pour les uns un virus neurotrope serait le véritable responsable, et ce serait le même que l'on a identifié dans les autres encéphalites des maladies infectieuses. La maladie éruptive ne jouerait qu'un rôle de cause favorisante et, somme toute, l'ultra-virus neurotrope serait un virus de sortie. Allant plus loin dans la précision, certains chercheurs croient qu'il s'agit du virus de l'encéphalite léthargique, alors que d'autres envisageraient plutôt celui de la poliomyélite antérieure aiguë, qu'une troisième possibilité existe avec le virus de la sclérose

en plaque et, enfin, qu'une dernière hypothèse a été émise concernant le virus herpétique.

Actuellement, on tend à abandonner cette hypothèse du virus neurotrope unique. En effet, malgré certaines ressemblances, les encéphalites para-infectieuses présentent des différences notables qui cadrent mal avec une théorie uniciste. Cependant, puisque des auteurs estimables soutiennent encore cette opinion, nous devons envisager l'action des sulfamides sur un neuro-virus unique responsable d'une encéphalite vaccinale.

Mais on a également soutenu un point de vue très différent, d'après lequel l'encéphalite para-infectieuse serait provoquée par l'infection elle-même. Là encore, des divergences apparaissent dès qu'on pousse un peu l'analyse, et on envisage :

Soit une invasion de l'encéphale par les germes infectieux de la maladie éruptive;

Soit une action toxique sur l'encéphale;

Soit, enfin, une manifestation allergique.

Il semble que l'accord se fasse de plus en plus sur cette dernière théorie. Elle concorde, en effet, avec l'interprétation de l'éruption cutanée. Si celle-ci résulte d'un conflit entre les anticorps des tissus cutanés et les antigènes circulant par voie sanguine, il est possible qu'une réaction analogue se produise au niveau des centres nerveux et y provoque des désordres. On a remarqué, disons-le en passant, qu'il existe une corrélation étroite entre le moment où apparaît l'exanthème dans les maladies éruptives et celui où se manifestent les phénomènes encéphalitiques (c'est du troisième au dixième jour après l'exanthème, quelle que soit la fièvre éruptive en cause, que survient la complication nerveuse encéphalitique).

Notre observation est, sur ce point, conforme à la règle établie, puisque les phénomènes encéphalitiques sont survenus le septième jour après l'éruption. Nos préférences vont donc à cette dernière interprétation, mais pour tenir compte de toutes les possibilités, nous allons envisager l'action des sulfamides dans ces diverses hypothèses :

1° *Action possible des sulfamides dans le cas de l'envahissement de l'encéphale par le virus vaccinal.* Dans cette éventualité les sulfamides auraient une action directe et spécifique sur l'ultra-virus de la vaccine. Dans notre observation, on devrait alors penser que les sulfamides auraient eu une action sur le virus situé dans les centres nerveux.

2° *Les sulfamides auraient eu un effet sur une action toxique due au virus vaccinal.* C'est l'explication la plus difficile à concevoir clairement, par suite de ce que nous savons de l'action ordinaire des sulfamides dans les infections bactériennes. Il paraît peu probable, en effet, que ces corps puissent avoir une action sur une toxine déterminée. Il faudrait en revenir à une influence sur le virus lui-même, dont la destruction pourrait seule arrêter les conséquences toxiques. Mais alors, nous nous trouvons en contradiction avec les travaux de Perdreau et Th. Comby. Ceux-ci ont bien montré, en effet que l'encéphalite vaccinale n'était pas due à une intoxication de l'encéphale, et c'est en définitive ce qui nous permet de ne pas envisager plus longuement les effets des sulfamides sur une toxine qui n'est que fort problématique.

3° *L'encéphalite est une réaction allergique aux effets du virus vaccinal.* Il est évident que les sulfamides pourraient agir par la destruction du virus, ce qui limiterait indirectement les manifestations allergiques.

On comprend maintenant pourquoi nous ne nous sommes pas attardées sur les premières explications de notre maladie. Quel que soit son mécanisme de développement, on en revient toujours à envisager l'action des sulfamides sur les virus, celui de la vaccine n'étant au demeurant qu'un virus neurotrope particulier. Au reste, l'accord se fait bien de plus en plus pour rendre responsable le virus vaccinal lui-même. Les auteurs anglais sir Buchanan et Ricardo Jorge, et français Comby, Netter, Pierret qui défendent cette théorie, apportent, en effet, des arguments précis. Tout d'abord, les statistiques ont montré que l'incubation de l'encéphalite vaccinale était constante (9 à 13 jours), intervalle qui correspond au délai de

généralisation de la vaccine chez l'homme. On a noté dans trois observations, la simultanéité d'apparition d'une éruption généralisée et de l'encéphalite. L'éruption généralisée étant évidemment de nature vaccinale, pourquoi n'en serait-il pas de même de l'encéphalite ? La vaccine généralisée est elle-même une complication exceptionnelle de la vaccine, et le petit nombre de cas observés ne peut infirmer en rien la valeur de cette coexistence. Si les expériences tentées en vue de contrôler ces faits n'ont pas été couronnées de succès, elles n'infirment pas l'opinion admise actuellement et contraire aux conceptions anciennes, d'après laquelle le virus vaccinal, après une première inoculation dans le derme, se généralise sans que, d'ailleurs, cette extension implique l'existence d'effets pathologiques. Eckstein, Heizpergkremmer et Kust Hertzberg ont montré la présence du virus vaccinal en quantité anormale, dans le sang des malades atteints d'encéphalite, Sedallian a trouvé le virus vaccinal dans le liquide céphalo-rachidien de cinq cas de vaccine compliqués d'encéphalite, alors qu'il ne l'a pas trouvé dans le liquide céphalo-rachidien de quarante-sept cas de vaccine non compliqués d'encéphalite. D'autre part, Bijl a retrouvé le virus vaccinal dans le cerveau d'enfants morts d'encéphalite vaccinale et Eckstein aurait produit une encéphalite à lésions diffuses après inoculation intra-rachidienne au singe. Ces divers exemples nous permettent bien de conclure à la responsabilité du virus vaccinal dans le développement de ces accidents.

En résumé, que les sulfamides aient eu une action sur le virus vaccinal ou sur un neuro-virus de sortie, on est toujours amené à envisager l'influence de la sulfa-pyridine sur un ultra-virus.

B) **Sulfamidothérapie et ultra-virus.**

I. *Historique.*

L'introduction de la sulfamidothérapie, dans les maladies à ultra-virus, est toute récente. C'est, en effet, en 1938 que,

pour la première fois, Levaditi eut l'idée de rechercher expérimentalement le rôle des sulfamides sur différents virus filtrants. Dans les *Comples rendus des séances de la Société de biologie* du 19 mars 1938, il étudie l'*activité thérapeutique des dérivés benzéniques sulfurés dans les maladies provoquées par les ultra-virus*. « Rosenthal, Wooley et Bauer ayant affirmé que le 4' sulfamido-2, 4-diaminoazobenzène réalise la guérison de l'infection déterminée chez la souris par le virus de la chorio-méningite, il nous a paru utile d'étudier, en collaboration avec Lepinie et L. Reenié les propriétés thérapeutiques de plusieurs dérivés benzéniques sulfurés, azoïques ou non, dans des maladies expérimentales dues à ce virus et à d'autres ultra-germes, tels ceux de l'encéphalite américaine, de l'influenza, de la fièvre aphteuse et de la lymphogranulomatose inguinale » (Levaditi).

Puis ayant décrit un certain nombre d'expériences du même ordre, il conclut : « Les propriétés curatives des dérivés benzéniques sulfurés, azoïques ou non, à fonction sulfamide, sulfone, ou sulfoxyde, hautement marquées dans les infections expérimentales provoquées par le strepto, le méningo, le peumo, le gono *se révèlent inférieures, voire même nulles lorsqu'il s'agit de maladies dues à des ultra-virus neurotropes*. Cependant, une certaine activité thérapeutique a été constatée dans la fièvre aphteuse et la lymphogranulomatose inguinale, grâce à l'utilisation de la p. amino-phény-sulfamide et surtout du 4' sulfamido-2, 4-diamino azobenzène et de l'acide 4' sulfamidophénylazo 3, 5-diamino-benzoïque. »

D'autre part, la même année, à la même société, quelque temps plus tard, Levaditi présentait encore un rapport sur *La chimiothérapie de la maladie de Nicolas et Favre expérimentale*. Citons sa conclusion : « Il résulte de l'ensemble de ces constatations que la P. aminophénysulfamide exerce un effet thérapeutique indubitable dans l'infection lymphogranulomatose expérimentale de la souris, succédant à l'inoculation du virus par voie transcranienne. Cet effet est mis en évidence non seulement par l'absence ou la faible intensité des altéra-

tions névraxiques, mais encore par la stérilité de l'encéphale. Il va sans dire qu'ici, comme lorsqu'il s'agit d'infections provoquées par des microbes cultivables, l'activité curative expérimentale des dérivés sulfamidés (dose unique) n'est pas constante, attendu qu'en dépit de l'uniformité de la quantité de médicament, de la souche de virus utilisé et de l'espèce animale, un pourcentage variable de sujets succombent quoi qu'on y fasse. L'intervention d'un facteur individuel apparaît de la façon la plus nette, même avec un virus filtrable et ultrafiltrable, comme celui de la maladie de Nicolas et Favre. »

Plus tard, le 29 mai 1941, à la *Société française de dermatologie et syphilographie*, Levaditi envisageait l'ensemble de ses travaux sur la maladie de Nicolas et Favre exprimentale, et concluait de nouveau à l'efficacité des sulfamides dans cette maladie.

D'autre part, dans un *Bulletin de la Société de dermatologie et syphiliographie* du mois de janvier 1939 Durel, Linglin et Desmazes décrivaient la guérison rapide d'un cas de maladie de Nicolas et Favre inguinale par le Dagénan.

Enfin, Ronse, voulant vérifier les heureux résultats obtenus par Rosenthal, Wooley et Bauer dans le traitement de la chorio-méningite de la souris à l'aide de sulfamides n'obtint aucune guérison. Findlay et Mc Callum, dans le *British Med. Journ.* du 16 avril 1938 relatent les expériences de Rosenthal et de Ronse.

L'action des sulfamides n'a pas été seulement envisagée dans le cas de la maladie de Nicolas et Favre ou dans les maladies à ultra-virus que nous venons de signaler, mais aussi dans le cas du trachome. Dès 1937, le trachome a été traité par les sulfamides avec succès soit par voie buccale, soit par voie conjonctivale. De nombreux essais ont été faits avec les sulfamides les plus courantes, le 1162 et le Dagénan en particulier. L'action de ces corps a été efficace.

Cependant certains auteurs leur préfèrent un azoïque sulfamidé, le G 33. C'est ainsi, qu'en 1940 Burney, Guénod et Nataf, puis Sédan, Koutseef et Cazalis puis Barrat et Berge,

Estibotté et Roussel, Le Faucheur, Fahat, Jeannot et Skandrani, enfin Pagès, Dor et Lanet en 1940 et 1941 ont enregistré des résultats satisfaisants avec l'azoïque sulfamidé G 33.

Enfin, dans la *Presse Médicale* du 16 juillet 1941, Burney, Guénod et Nataf démontraient l'heureuse action du composé 33 sur les symptômes subjectifs, sur la cicatrisation de l'ulcération cornéenne; sur les granulations conjonctivales et sur les conjonctivites surajoutées. Dans sa thèse de Bordeaux, de juillet 1941, H. Périé soulignait l'action des sulfamides sur l'ultra-virus du trachome.

La thèse de H. Périé, sur le *Traitement du zona ophtalmique par les sulfamides* (juillet 1941), soutient les bienfaits des sulfamides dans le zona ophtalmique : « de l'étude de nos cinq observations, il ressort que la sulfamidothérapie semble avoir une action favorable : *a*) sur l'évolution de la maladie, dont la durée est manifestement raccourcie; *b*) sur la disparition plus rapide des vésicules, et partant la moins grande fréquence des cicatrices indélébiles; *c*) sur l'atténuation des phénomènes douloureux ». (H. Périé.) Elle notait, en particulier, que la chimiothérapie devait être instituée dès le début de l'infection zostérienne, afin d'avoir sa complète efficacité. La posologie qu'elle adoptait se conformait aux règles de Durel : doses fortes au début, puis dégressives et toujours fractionnaires.

Mais là ne s'arrête pas l'action des sulfamides vis-à-vis des maladies à ultra-virus. En effet, des auteurs anglais et américains, dès 1937, soulignaient dans une série d'articles, le rôle bienfaisant des sulfamides dans le traitement prophylactique ou curatif des maladies à ultra-virus. C'est ainsi que le 11 décembre 1937, dans le *British. med. Journ.* Hogarth décrivait l'action de la parabenzylamino-benzène-sulfonamide dans le traitement de la fièvre scarlatine. Sako, Dwan et Platon dans le *Journal Amer. Med. Assoc.* du 10 septembre 1938, soulignaient le rôle de la sulfanilamide dans le traitement et la prophylaxie de la fièvre scarlatine.

En avril 1939, dans le *British Med. Journ.* Anderson parlait du traitement de la rougeole par la sulfamide. A la même date

et dans le même journal, Hogarth envisageait la prévention des complications de la rougeole par la parabenzylaminobenzensulfamide. Enfin, Bunn, dans le *British Med. Journ.* du 23 septembre 1939, parlait de l'effet de la sulfamide dans le traitement de la scarlatine.

D'autre part, Hinojar et Corvacho de Saragosse, en août et septembre 1940, racontaient dans *Archiv für Schiffs und Tropen Hygiene* l'histoire d'une épidémie de variole survenue récemment dans leur ville et faisaient état de l'heureuse issue des cas de variole traités par les composés azoïques suivants : prontosil rouge et prontosil soluble. Les doses, d'abord faibles, furent ensuite fortement augmentées, car le médicament était très bien toléré et les premiers résultats obtenus étaient fort encourageants. Ce traitement a raccourci les différentes phases de la maladie et principalement la phase de suppuration. Dans un article de la *Presse Médicale* du 19 mars 1941 sur le traitement de la variole, Morhardt donne un compte rendu très détaillé sur la méthode de Hinojar et Corvacho et sur ses résultats. « Les lésions cutanées furent peu marquées et les pustules se limitèrent à l'épiderme. Les phlegmons cutanés ne se produisirent pas et les cicatrices, cauchemar des varioleux, furent presque complètement évitées. » Il est inutile de souligner l'énorme intérêt de ces travaux de Hinojar et Corvacho pour le cas qui fut l'objet de notre travail.

Bien mieux, dans le *Maroc Médical* de juillet 1939, L. Arnaut rapporte un cas de guérison d'encéphalite aiguë secondaire à une infection rhino-pharyngée par le Dagénan. Il s'agissait d'un garçon de 7 ans dont l'état était extrêmement grave et qui présentait des contractures cloniques et toniques avec stertor. Dès le soir du jour où la thérapeutique sulfamidée avait été instituée, la température s'abaissa, le pouls diminua de fréquence, douze heures après la première injection de soïu-Dagénan les contractions cloniques et toniques avaient diminué dans une proportion notable, de même le facies était moins vultueux et moins cyanotique et le stertor était moins marqué. « Le lendemain, l'amélioration se précipite et ainsi

de suite et le surlendemain on affirme la guérison. Il y a là un renversement brutal, que nous croyons logique d'attribuer à l'intervention thérapeutique et non à une sédation naturelle. Bien plus, un léger retour spasmodique, cinq jours après, disparaît dès la reprise du médicament qui devra être continué à doses suffisantes, cinq à six jours consécutifs. N'est-on donc pas en droit de conclure que nous possédons dans le solu-Dagénan une arme chimiothérapique précieuse et à laquelle nous devrons souvent avoir recours. » (L. Arnaud.)

C'est maintenant une observation analogue à la nôtre, dont on saisit tout de suite l'immense portée pour notre thèse, d'une fillette de 12 ans dont l'encéphalite vaccinale fut guérie par le Dagénan. Ce cas a été décrit dans le *British. Med. Journ.* de 1940 par I. Schjoth-Iversen sous le titre *Sulphapyridine for post-vaccinal encephalitis.* Malheureusement les circonstances actuelles ne nous ont pas permis de consulter cette intéressante étude.

Enfin, le 27 mai 1941, à l'*Académie de Médecine*, Georges Guillain et Tiffeneau présentaient un cas d'encéphalite choréïque grave, guérie par le 1162 F. Il s'agissait d'une jeune fille de 22 ans hospitalisée le 20 juin 1939 à la clinique neurologique de la Salpétrière pour une chorée de Sydenham dont le début remontait à trois semaines. L'allure était sévère : mouvements choréiques très accentués, phonation difficile, fièvre à 38°, frottement mésocardique et souffle systolique de la pointe. L'azotémie était à 0 gr. 50. Le traitement institué avait été classique, c'est-à-dire salicylate de soude et liqueur de Boudin. Néanmoins, l'état s'était considérablement aggravé et avait abouti à une confusion mentale absolue et à de l'incontinence d'urine. Le tableau clinique s'était transformé en celui d'une encéphalite infectieuse aiguë. C'est alors qu'un traitement par le 1162 F fut établi à raison de 5 gr. par jour. Dès lors, une amélioration rapide se fit sentir et en trois jours la confusion mentale a disparu ainsi que l'agitation et les phénomènes cardiaques. L'amélioration se poursuivit et se maintint par la suite, bien que les auteurs concluent : « La guérison

rapide de notre malade, quelques jours après le début d'un traitement par la para-amino-phénylsulfamide nous laisse l'impression que cette thérapeutique a été particulièrement active et qu'elle doit être employée de nouveau dans des cas semblables.

Ainsi, à la fin de ce court rappel historique, nous voyons que la maladie de Nicolas et Favre, le trachome, le zona ophtalmique, la variole, des cas d'encéphalite, un cas d'encéphalite post-vaccinale sont susceptibles de guérir par la sulfamidothérapie.

2° *Hypothèse sur le mécanisme d'action des sulfamides dans certaines maladies à ultra-virus.* — Ce rapide exposé nous permet de distinguer deux ordres de maladies à ultra-virus par rapport à l'action des sulfamides : celles qui réagissent aux sulfamides et celles qui ne réagissent pas. Peut-on essayer d'expliquer cette différence ? Il semble que cela tienne à la constitution chimique des ultra-virus en cause dans chacune d'elles. En effet, dans un ouvrage récent, *Bactéries et virus*, André Boivin, chef de service à l'Institut Pasteur, donne la constitution chimique des germes. La bactérie se rangerait parmi les cellules les plus riches en nucléo-protéides. D'autre part, parmi les virus, certains seraient constitués par des nucléoprotéïdes. Ce sont les protéïnes-virus dont le poids moléculaire est très élevé, et qui peuvent se déposer en gel au fond des tubes de l'ultra-centrifugeuse. Ainsi, étant donnée la sensibilité des diverses bactéries vis-à-vis des sulfamides, il est peut-être permis de penser que, parmi les virus, seuls, ceux dont la constitution chimique se rapproche de celle des bactéries, c'est-à-dire les protéïnes-virus, sont sensibles à l'action des sulfamides. Ce n'est évidemment là qu'une hypothèse risquée, d'autant plus que toutes les bactéries ne réagissent pas également à la sulfamidothérapie.

CHAPITRE III

RÉSULTATS D'UN TRAITEMENT SULFAMIDÉ OBSERVÉ EN CLINIQUE SUR L'ENCÉPHALITE VACCINALE

Comparaisons des résultats de ce traitement avec ceux des thérapeutiques précédemment appliquées.

Nous avons vu, au début de cette étude, l'importance de l'éruption vaccinale dans l'aspect clinique de notre encéphalite vaccinale. Nous sommes donc amenée maintenant à rappeler d'abord le tableau général de la vaccine, puis à analyser le déroulement normal d'une encéphalite vaccinale avant de décrire l'histoire des sulfamides et de constater l'originalité de leur action sur notre petite malade.

1° Dans notre cas, en effet, les phénomènes cutanés ont été importants et ont constitué avec les symptômes nerveux un ensemble parfaitement homogène, tombant eux aussi sous le coup de la thérapeutique. Dans le cas normal ces signes s'échelonnent entre trois et dix jours après l'inoculation, remarque précieuse sur laquelle nous avons insisté en temps opportun. L'éruption apparaît à la fin du troisième jour, ou le quatrième jour au plus tard. C'est d'abord une petite papule rouge qui, le lendemain, est transformée en une vésicule aplatie et transparente. A chaque point d'inoculation se développe un élément éruptif, quand la vaccination a bien réussi.

Le cinquième jour, la vésicule est plus grosse, elle est déprimée en son centre : dépression ombilicale. Cette dépression est entourée d'une zone nacrée, parfois argentée, zone lym-

phogène. Le bord de la vésicule est très net, en saillie sur les parties avoisinantes, et entouré d'une aréole rouge. Il existe une légère induration du derme sous-jacent. Ces caractères s'accentuent le sixième jour.

A la fin du septième jour, ou le huitième la pustule vaccinale prend son aspect caractéristique : alors commence la phase de maturation qui n'est, dit Layet, « qu'une période de suppuration ou de transformation purulente de l'intumescence boutonneuse ». L'élément éruptif a grossi; il est nettement ombiliqué à son centre; sa surface est grenue; sa coloration nacrée et bleuâtre, plus transparente sur les bords qui sont soulevés; l'aréole qui entoure la pustule est très marquée. Pour von Pirquet, c'est brusquement qu'au huitième jour le petit liseré rouge qui entoure l'élément éruptif s'étend et se transforme en une large aérole inflammatoire; il oppose cet accroissement soudain de l'aréole à l'évolution progressive de la papule. Si on perce la paroi de la pustule, on en voit sourdre la lymphe vaccinale, liquide clair, contenant des leucocytes, des globules rouges et des débris cellulaires divers, et suintant goutte à goutte, sans que l'élément éruptif s'affaisse notablement.

Le huitième jour, la zone lymphogène devient franchement jaunâtre; la portion centrale est moins déprimée; en même temps les ganglions lymphatiques, dont est tributaire la région inoculée, deviennent gros et un peu douloureux : ainsi la suppuration de la vésicule devient manifeste. C'est également à cette période que s'accusent les phénomènes généraux.

A partir du dixième jour, l'inflammation diminue : l'aréole est d'un rouge moins foncé; au niveau de la portion centrale de la pustule commence à se former une croûte; la zone lymphogène se flétrit. La dessiccation commence nettement le onzième jour; la croûte se forme du centre à la périphérie; elle devient noirâtre, durcit peu à peu, et envahit progressivement toute la surface de l'élément.

Cette croûte tombe le vingt-cinquième jour ou le vingt-sixième jour. Au-dessous d'elle s'est développée une cicatrice

indélébile, gaufrée, d'abord rouge, puis brune et qui, peu à peu, devient blanche, exceptionnellement cette cicatrice peut devenir chéloïdienne.

L'adénopathie est habituelle : il s'agit d'un simple engorgement ganglionnaire, sans suppuration, dont l'acné correspond à la période de suppuration.

Les symptômes généraux de la vaccine sont très variables : très souvent ils se bornent à un peu de malaise et d'agitation nocturne. Parfois ils manquent complètement. Exceptionnellement on observe de la céphalée, des nausées, des vomissements.

La fièvre vaccinale est habituelle et non constante; elle apparaît d'ordinaire le quatrième ou le sixième jour après l'inoculation; il est très rare qu'elle commence pendant la période d'incubation. D'après von Jacksh, elle serait précédée d'un abaissement thermique se produisant dans les trois ou quatre premiers jours. Elle s'élève progressivement, suivant un type rémittent, offrant d'assez grandes oscillations. Elle reste ordinairement légère, mais parfois elle peut atteindre jusqu'à 40°. Elle atteint son maximum le septième jour ou le huitième jour, puis tombe en lysis, après avoir duré trois à quatre jours. La courbe thermique présenterait souvent deux acmés, l'une au moment où apparaît la papule, l'autre au moment de l'accroissement brusque de l'aréole (von Pirquet). Il n'y a aucun rapport entre l'intensité de la fièvre, d'une part, et l'âge des malades, le nombre des pustules, ou la réaction inflammatoire qui les accompagne, de l'autre. L'élévation thermique manque plus souvent chez les revaccinés que chez les sujets soumis à une première inoculation.

Parallèlement à la fièvre, le pouls subit une légère accélération.

2° *Tableau clinique de l'encéphalite vaccinale.* — Voyons maintenant comment se présente généralement l'encéphalite vaccinale. Le début est brusque, apparaissant du septième au treizième jour après l'inoculation, avec une allure infectieuse se traduisant par une fièvre souvent très forte pouvant baisser aussi rapidement qu'elle s'est élevée.

Parfois, le malade se plaint de céphalée accompagnée de vomissements à type cérébral. On note également quelques convulsions, mais le plus souvent une certaine torpeur, une légère fatigue de courte durée et un état de somnolence qui est l'un des traits caractéristiques de la maladie.

Très vite, quelques heures ou quelques jours après le début c'est la période d'état. La somnolence persiste et s'accentue, puis des symptômes témoignant d'une atteinte pyramidale et méningée apparaissent. Ce sont des *troubles moteurs* avec, fréquemment, des convulsions parfois généralisées, réalisant l'éclampsie infantile. Après la crise vient une période de somnolence, avec fixité du regard, parfois mydriase, parfois respiration stertoreuse. Ces phénomènes convulsifs très intenses et répétés, peuvent se compliquer d'un coma complet entraînant la mort. D'autres fois les convulsions prédominent d'un côté, tantôt se déclanchant avec une intensité frappante, tantôt restant frustes et se bornant à la phase tonique. Elles peuvent encore se localiser aux extrémités, parfois même à la musculature oculaire, on a alors du strabisme intermittent, le plus souvent interne.

Parfois on observe de l'ataxie, du tremblement, des mouvements choréïques.

On peut encore constater des contractures atteignant les membres, surtout les membres supérieurs. Fréquemment de la raideur de la nuque, le signe de Kernig, de l'hypertonis, du trismus peuvent être notés.

Les paralysies sont plus rares, elles consistent en hémiplégie ou paraplégie d'ordinaire transitoires, en hémiparésie, en paralysie ou parésie du moteur oculaire, du facial, de la langue.

Quant aux *réflexes*, on note généralement une augmentation des réflexes tendineux et presque toujours le signe de Babinski uni ou bilatéral, signature de l'atteinte pyramidale.

On note également des *troubles oculaires*, strabisme interne, ptosis, rarement nystagmus. Le myosis est habituel. L'examen du fond d'œil est presque toujours normal.

Les *troubles sensitifs* se manifestent par de l'hyperalgésie ou de l'hyperesthésie, parfois aussi des arthragies.

Quelquefois on constate de la *rétention d'urine.*

L'examen du *liquide céphalo-rachidien* est le plus souvent normal, avec parfois légère hyperalbuminorachie, légère pléocytose, ou dans quelques cas, mais rarement, hyperglycorachie.

L'évolution se fait souvent vers la mort. On a noté une mortalité de 41 % dans l'épidémie hollandaise, 47 % en Angleterre, en France environ 37 %.

3° *Rappel succinct des caractères généraux des sulfamides.* — Puisque nous avons employé dans notre observation la sulfa-pyridine ou Dagénan il est nécessaire de situer ce corps parmi les dérivés sulfamidés et de rappeler à cette occasion quelques caractères généraux de ces corps chimiques.

Les colorants azoïques sont les premiers corps chimiques à qui on reconnut des propriétés anti-bactériennes pouvant être utilisées *in vivo.*

En 1913, Lockmann et Ulrich mettent en évidence le pouvoir anti-streptococcique des colorants azoïques du type de la chrysoïdine.

En 1919, les Américains Jacobs et Heidelberger signalent l'action antipneumococcique de la sulfamido-hydrocupréïne.

En 1935 seulement, Domagk révèle l'action du chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine dans la streptococcie expérimentale de la souris.

Ensuite Gley et Girard obtinrent la Carboxy-sulfamido-chrysoïdine ou azoïque 4 de Girard (rubiazol actuel), plus actif, moins toxique et plus soluble que le précédent.

Fourneau et ses collaborateurs M. et Mme J. Trefouet, F. Nitti et D. Bovet au cours de septicémies expérimentales à streptocoques, étudient les transformations chimiques subies dans l'organisme par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine. La rupture *in vivo* de la molécule de sulfamido-chrysoïdine libère un dérivé organique soufré incolore, la para-aminobenzène-sulfamide. Le corps de Domagk ayant été inactif *in*

vitro sur les mêmes germes, ils concluent à la nécessité de la dissociation de la molécule avec mise en liberté de la sulfamide incolore qu'ils considèrent comme le vecteur de l'activité antistreptococcique.

Fuller en dosant la sulfamide dans le sang et les urines y constate sa présence en quantité importante après traitement au prontosil.

La para-amino-benzène-sulfamide (1162 F) de solubilité appréciable, d'une grande polyvalence et d'une toxicité moindre que le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine s'impose pour faire de nouvelles recherches. Chimistes et biologistes obtiennent des corps nouveaux par l'adjonction de chaînes latérales complexes aux deux principales parties de la formule : la fonction amine (N^2H^2) et le groupement sulfamidé (SO^2NH^2). D'où deux séries de composés.

1° Les dérivés sur l'amine aromatique (NH^2) ce sont :

Le dérivé benzylé ou septazine, corps insoluble et peu toxique.

La soluseptazine, corps plus complexe, mais aussi plus soluble et moins toxique.

Un composé bisulfité : pulmorex très soluble.

2° Les dérivés sur le groupe sulfamidé (SO^2NH^2) avec :

Un disulfamide : l'uliron peu soluble ;

Un dérivé acétylé : l'albucid.

Tous deux peu utilisés en France.

Un composé à partir de l'acide p. aminobenzène-sulfonique et d'une amine organique (amino-pyridine), le dagénan, très peu soluble, mais très polyvalent et peu toxique. Avec son dérivé sodé, de solubilité égale à 50 % environ, le soludagénan, mais dont l'alcalinité contre-indique l'emploi par voie intraveineuse ou intrarachidienne.

Les deux derniers, dérivés thiazolès (sulfathiazole et sulfamethylthiazole) dont la grande polyvalence s'allie à un faible pouvoir toxique ; encore peu connus et peu expérimentés en clinique.

Pratiquement, ces substances peuvent être réparties en deux grands groupes.

1° Les corps azoïques (série colorée), comprenant :

a) La sulfamido-chrysoïdine ou prontosil ou rubiazol ancien, peu employée à cause de sa grande toxicité.

b) La carboxy-sulfamido-chrysoïdine ou azoïque 4 de Girard ou rubiazol actuel, dont le radical carboxyle améliore le coefficient thérapeutique en accroissant l'activité et réduisant la toxicité.

c) L'acide p. sulfamido-phényl-azo-salicylique, corps G33 ou lutazol récent donne de très bons résultats.

2° Les dérivés sulfamidés proprement dits (série blanche), dont le type est : La para-amino-benzène-sulfamide ou « sulfamide » (Fabre) sous les noms divers de Prontyline, 1162 F, septoplix, lysococcine, néo-coccyl, astreptine, prontosil albun, etc. C'est encore la « sulfanilamide » des Américains dont les dérivés sont connus sous les noms de septazine ou 46 RP., soluseptazine ou 40 RP, pulmorex, uliron, albucid. Enfin, la sulfapyridine ou 693 ou Dagénan avec son adjuvant le soludagénan et les composés thiazolés : sulfathiazole et sulfaméthylthiazole ou 146 RP.

Toutes se présentent sous forme de comprimés à 0 gr. 30 ou 0 gr. 50. La soluseptazine et le soludagénan seuls, peuvent être introduits dans l'organisme par voie parentérale.

S'il y a intolérance gastrique, on peut avoir recours à la voie rectale par des lavements à garder au soludagénan.

Localement, on emploie des poudres et des pommades à base de produits actifs ou encore des solutions en badigeonnages, irrigations ou vaporisations.

4° *Comparaison des résultats du traitement sulfamidé avec ceux des thérapeutiques anciennes.* — Il nous reste maintenant à mettre en valeur l'opposition qui existe entre les résultats obtenus plus anciennement, par ce que nous devons appeler le traitement classique de l'encéphalite vaccinale et la guérison rapide réalisée par M. le professeur agrégé de Grailly. Jusqu'à présent, on avait l'habitude d'utiliser dans ce cas les médicaments anti-infectieux généraux et surtout le salicylate et l'uroformine, tantôt employés en association, tantôt préférés à l'état isolé.

Mais ces thérapeutiques n'avaient pas été adaptées au cas particulier qui nous intéresse et doivent plutôt être considérées comme des solutions empiriques sur lesquelles on s'était rabattu faute d'avoir trouvé mieux. On n'avait pas reconnu, en effet, une influence spéciale de ces corps sur le virus très agressif de l'encéphalite vaccinale. C'est ce qui a amené récemment une tentative plus appropriée ; le sérum de personnes ayant subi une vaccination antivariolique efficace, peu de temps auparavant, ayant paru convenir mieux à cette maladie très incisive. Netter dans *A. Bull. Soc. Med. Hôp.* de décembre 1931, envisageait déjà l'emploi du sérum de vaccinés. L'essai a été repris par la suite, ainsi que le signalent F. van den Branden et M. Nelis dans le *Bruxelles Médical* de 1900. Mais là encore le pourcentage d'échecs reste considérable. Récemment encore, le 25 mai 1938, dans le *Marseille Médical*, Giraud-Bernard et Provansal citaient deux cas mortels d'encéphalite, après vaccination antivariolique. De même, le 23 janvier 1939, à la réunion médico-chirurgicale des hôpitaux de Lille, Debenedetti et Lardennois rapportaient un cas de coma mortel chez un sujet récemment vacciné contre la variole. Ces résultats partiels se trouvent en accord avec la statistique qui ressort d'une thèse récente, soutenue en 1936 par Camille Granier à Montpellier. Ce travail signale que, sur trente-sept observations trouvées dans la littérature française de 1905 à 1935, il y a eu douze cas suivis de séquelles, treize décès et douze guérisons complètes seulement. Ces chiffres mettent en valeur le lourd tribut payé à l'encéphalite vaccinale. Enfin, dans sa thèse Th. Comby rapporte une mortalité de 31 % pour les primo-vaccinés et de 27 % pour les revaccinés. Mais le pourcentage restant n'a pas été guéri pour cela, puisque dans les huit observations non suivies de décès qu'elle rapporte, quatre ont eu des séquelles sévères.

Il semble donc que le cas de notre petite malade, qui était une primo-vaccinée, qui avait des convulsions importantes avec retentissement fâcheux sur l'état général et des manifestations locales graves, devait aboutir sinon à une issue fatale,

du moins à une guérison entachée de séquelles. Or, il n'en a rien été, bien au contraire. Dès la prise de Dagénan, les manifestations générales et les manifestations locales disparurent rapidement. Si nous essayons de dégager l'action particulière du Dagénan dans ce cas, on peut dire qu'il a eu un effet presque immédiat, d'abord sur les convulsions puisque celles-ci ont disparu le lendemain de l'absorption de 1 gr. 5 de Dagénan, ensuite, sur les signes généraux puisque deux jours après le début du traitement la fièvre était passée de 40 à 39° et que quatre jours après elle n'était plus qu'à 37°9. A cette même date, quatre jours après le début du traitement, le syndrome pyramidal était en voie de disparition. De son côté l'énorme réaction locale s'atténuait elle aussi rapidement : l'inflammation qui entourait l'escarre céda très vite et la croûte de l'escarre commença à se détacher au quatrième jour du traitement (du 17 au 21 juillet). D'autre part, il est remarquable que les douleurs atroces de la petite malade ont diminué dans des proportions importantes dès le 21 juillet. Tout concourt à démontrer qu'il y a là une évolution que l'on n'est pas habitué à rencontrer dans une encéphalite vaccinale à début aussi grave.

On doit aussi retenir qu'il n'y eut aucune suppuration au niveau des membres et qu'il n'y eut aucune séquelle nerveuse.

Ce résultat nous rappelle ceux qui ont été signalés dans d'autres maladies à ultra-virus qui ont bien réagi elles aussi aux sulfamides. C'est ainsi que H. Périé note que les vésicules du zona ophtalmique guérissent manifestement avec beaucoup plus de rapidité lorsque la sulfamide est absorbée, elle note même que les vésicules peuvent disparaître sans laisser de cicatrice si le traitement est précoce, ainsi que le montre sa troisième observation. De toute façon, lorsque les cicatrices existent, elles sont peu profondes et peu visibles. Cette action bienfaisante se fait sentir aussi sur l'irritation oculaire, l'hyperhémie conjonctivale limbique et irienne devenant rapidement insignifiante. Le même auteur insiste sur l'apaisement des phénomènes douloureux et est d'avis

que l'emploi des sulfamides, dès le début de l'éruption, est efficace pour éviter les séquelles douloureuses. Elle s'appuie pour cela sur ce qu'elle a constaté dans ses observations III et IV.

La rapidité avec laquelle les phénomènes nerveux ont cédé dans notre observation se rapproche également de l'heureuse influence de la para-amino-phényl sulfamide sur l'encéphalite choréïque grave traitée par G. Guillain et Tiffeneau. Dans leur cas, la confusion mentale et l'énorme agitation disparaissent en quatre jours. L'absence de séquelles nerveuses, chez cette malade, montre le bien-fondé du parallélisme de cette observation avec la nôtre.

Rappelons, enfin, que dans l'épidémie de variole de Saragosse, Hinojar et Corvacho ont souligné la remarquable action du prontosil sur les lésions cutanées. Les cicatrices furent facilement traitées. Les pustules furent limitées en étendue. Les phlegmons cutanés ne se produisirent pas et en général il n'y eut pas de cicatrices. Cette heureuse influence locale des sulfamides, dans une maladie dont le virus est très proche parent de celui de la vaccine, semble bien démontrer que ces deux virus sont particulièrement sensibles à la sulfamidothérapie.

En résumé. — L'action des sulfamides dans les maladies à ultra-virus sur lesquelles elles ont une influence, peut se ramener à quatre effets.

1° Une action sur la manifestation dominante de la maladie en cause, c'est-à-dire la manifestation nerveuse dans les cas d'encéphalite.

2° Une influence sur les phénomènes généraux.

3° Une modification marquée des phénomènes locaux et de leurs complications éventuelles et habituelles.

4° Enfin, une intervention rapide dans l'évolution et les séquelles de la maladie.

L'étude des maladies à ultra-virus qui réagissent aux sulfamides, nous a permis de comprendre quel a pu être le rôle du Dagénan dans notre observation personnelle. Cette étude

nous a aussi donné une confirmation de l'efficacité du Dagénan dans notre cas. En effet, il n'existe à notre connaissance qu'un autre cas d'encéphalite post-vaccinale, traitée avec succès d'ailleurs, par la sulfapyridine (Obs. de I. Schjoth-Iversen, *British. Med. Journ.*, 1940). Nous ne pouvions donc nous appuyer sur de nombreux précédents pour affirmer que la sulfa-pyridine était un traitement à employer systématiquement dans des cas comparables au nôtre. Mais il semble bien que les sulfamides ont une action dans l'encéphalite vaccinale. « Il est incontestable que le recul du temps est insuffisant pour que l'on puisse préciser avec une documentation abondante, les indications des sulfamides dans les infections atteignant le névraxe. » C'est en ces termes que Guillain et Tiffeneau achevaient leur publication à l'Académie de Médecine sur l'action favorable de la sulfamidothérapie dans un cas d'encéphalite choréïque grave. C'est de la même manière que nous devons terminer ce court travail.

CONCLUSIONS

I. On ne connaît, jusqu'à présent, que deux observations d'encéphalite vaccinale, traitée par les sulfamides; mais ces deux observations, constituées par celles de I. Sckjoth-Iversen et par la nôtre, ont été heureusement influencées par ce traitement.

II. Les sulfamides produiraient quatre effets :

1° Un effet rapide sur les phénomènes nerveux;

2° Sur les signes généraux;

3° Sur les signes locaux et sur leurs complications;

4° Sur l'évolution générale de la maladie et sur ses séquelles.

III. Ces effets sont particulièrement appréciables sur l'encéphalite vaccinale, réputée par son allure sévère, par le risque de mortalité qu'elle fait courir, et par la fréquence de ses séquelles.

IV. L'action des sulfamides dans l'encéphalite vaccinale, concorde avec leur action dans les maladies à ultra-virus qui leur obéissent. Cette correspondance est bien une preuve de l'efficacité de la sulfapyridine dans notre observation.

V. Parmi les maladies à ultra-virus les unes ne seraient pas influencées par les sulfamides, les autres, au contraire, seraient nettement améliorées par ces corps. Cela tiendrait peut-être à la nature chimique de l'ultra-virus en cause.

SERMENT

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
Pierre MAURIAC

Vu, bon à imprimer :
Le Président de thèse,
CREYX

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 8 décembre 1941.
Le Recteur de l'Académie,
G. BOUSSAGOL.

BIBLIOGRAPHIE

Aldershoff (H.). — « Etude expérimentale d'un cas d'encéphalite post-vaccinale », *Acta path. et microb. Scandinav* (suppl. 3), p. 9-19, 1930.

Allaria (G.-B.). — « Un cas d'encéphalite post-vaccinale », *La Pediatria del Medico-Pratico*, nov. 1927.

— « Syndromes nerveux post-vaccinaux », *La Pediatria del Medico-Pratico*, 1928.

— « Les encéphalites post-vaccinales », *Congrès Italien de Microbiologie*, 1932.

Anderson (Th.). — « La sulfanilamide dans le traitement de la rougeole », *British Med. Journ.*, 8 avril 1939, n° 4083.

Andews (N.-S.). — « Encéphalite post-vaccinale », *Kenntucky M. J.*, avril 1934.

Arnaud (L.). — « Encéphalite infectieuse aiguë infantile guérie par la sulfamido-pyridine », *Maroc Médical*, juillet 1939.

Aymes et **Geyer**. — « Encéphalite aiguë post-vaccinale mortelle », *Marseille Médical*, janvier 1932.

Babonneix (L.). — « Encéphalite post-vaccinale », *La Médecine*, février 1931.

Babo (J.) et **Lorinez** (F.). — « Encéphalite vaccinale et autres complications de la vaccine », *Jahr. für Kinderheilk*, mars 1931.

Baron (P.). — *L'encéphalite post-vaccinale en France*, thèse de Paris, 1929.

Barrat (F.) et **Berge** (Ch.). — « Recherches sur le traitement du trachome par l'azoïque sulfamidé 33. Etude du sang », *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, décembre 1940, 29, fasc. 4, 409.

— « Quel est le degré de toxicité chronique de l'azoïque sulfamidé 33 inoculé par voie veineuse chez le lapin ?, *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, 437.

Bauer (E.-L.). — « Encéphalite post-vaccinale », *J. Pediatr.*, avril 1935.

Benard (H.). — « Réactions vaccinales et post-vaccinales », *Journal de Méd. et de Chirurgie pratiques*, 10 janvier 1931.

Benvenuti. — « Encefalomieliti e vaccinazione jenneriana », *Rivista di clinica Pediatrica*, août 1931.

Bentivoglio. — « Sindromi encefalomielitico para post-vaccinal », *Archivo Italiano di Pediatria puericultura*, août 1933.

Bertoye et **Bouvier**. — « Sur un cas d'encéphalite post-vaccinale au cours d'une primo-vaccination, persistance d'une hémiplégie spasmodique », *Soc. Méd. Hôp. de Lyon*, 19 janvier 1932.

Bertoye (P.), **Muller** (B), **Augay** (J.). — « Un cas d'encéphalite chez un nourrisson de 6 mois. Syndrome strié. Guérison complète », *Soc. Méd. des hôpitaux de Lyon*, 15 nov. 1938.

Bijl. — « Recherches expérimentales sur l'encéphalite post-vaccinale », *Verl. en Méd. betr. de Volksgezondheit*, août 1926.

Blacher (W.). — « Encéphalite post-vaccinale », *Jahrb. F. Kinderh*, 142, 26-42, 1934.

Blechmann (G.) et **Bohn** (A.). — « Ce qu'il faut savoir de l'encéphalite post-vaccinale », *L'hôpital*, n° 323, novembre 1932.

Ludo van Bogaert et **Borremans**. — « Sept observations d'encéphalites post-vaccinales en Belgique (1927-1929). Discussion de leurs relations avec la poliomyélite aiguë », *Bruxelles Médical*, 28 juin 1931.

Boivin (A.). — « Bactéries et virus ». Livre de la collection de la *Science vivante*.

Borremans et **Ponthière**. — « Deux cas d'encéphalo-myélite post-vaccinale », *La pathologie infantile*, mars 1932.

Bouman (d'Utrecht). — « Encéphalite post-vaccinale », *Bull. Soc. Neurologie*, 31 mai 1927.

Bouman (L.) et **Bok** (S.-T.). — « Histopathologie des encéphalites

post-vaccinales », *Zeits. f. die Gesamt. Neurol. und Psychiat.*, vol. III, déc. 1927.

Bourrat (L.). — « Séquelles d'une encéphalite post-vaccinale », *Soc. de Med. et des sc. méd. de Lyon*, séance du 24 février 1932.

Bouwdyk-Bastiaanse, **Therburgh**, **Bijl** et **Levaditi**. — « Encéphalite consécutive à la vaccination antivariolique », *Bull. Acad. de Med.*, 21 juillet 1925.

Bouwdyk-Bastiaanse, **Therburgh**, **Bijl**. — « Encéphalite post-vaccinale », *Nederl. Tidj. voor Gen*, 18 sept. 1926.

Van den Branden et **Nelis** (P.). — « Sur l'encéphalite post-vaccinale en Belgique. Vaccination antivariolique au Congo Belge », *Bruxelles Médical*, 1er nov. 1936.

Brass (J.). — « Encéphalite post-vaccinale », *Beitrage z. path. Anat. u. z. allg. path.*, 94, p. 236-244, 1934.

Brockington. — « Post-vaccinal encephalitis », *Guy's Hospital Gazette*, 1929, p. 231.

Browne (J. W.). — « Encéphalite post-vaccinale », *Practitioner*, déc. 1934.

Bruckner. — « Encéphalite post-vaccinale », *Med. Klinik*. t. XXVI, nº 7, 14 févr. 1930, p. 239.

Bunn. — « Le traitement de la scarlatine par la sulfamide », *Brit. Med. Journ.*, nº 4107, 23 sept. 1939, p. 645-646.

Burnet (Et.), **Cuénod** (A.) et **Nataf** (R.). — « Traitement du trachome par un azoïque sulfamidé », *Bull. Ac. Med.*, t. CXXII, 1939.

Camus (L.). — « A propos de la question de l'encéphalite dite « post-vaccinale » discutée à la Soc. des Nations par la Com. de la variole et de la vaccination », *Bull. Acad. de Med.*, t. CI, nº 12, 27 mars 1929.

Carrau. — « Encephalitis post-vaccinales », *Soc. de Péd. de Montevideo*, 20 mars 1931.

Cattaneo. — « A propos d'un cas d'encéphalite post-vaccinale », *Rinascenza Medica*, t. IV, 1er octobre 1927.

Chachniuk (Rachel). — *Encéphalite vaccinale*, thèse de Montpellier, janvier 1929.

Chodzko. — « Deux premiers cas d'encéphalite post-vaccinale observés en Pologne » *Bull. off. intern. d'hygiene publ.*, août 1921.

Comby. — « Encéphalite aiguë d'origine post-vaccinale », *B. et M. Soc. Méd. des Hôp.*, 8 octobre 1926.

— « Trois cas d'encéphalite aiguë d'origine vaccinale », *Bull. de la Soc. des Hôp.*, 14 octobre 1926.

— « Nouveau cas d'encéphalite post-vaccinale », *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp.*, 19 mai 1927.

— « Encéphalite post-vaccinale », *Arch. de Méd. des enfants*, juillet 1927.

— « Encéphalite vaccinale », *Revue gén. arch. méd. des enfants*, 1932, p. 471.

Comby (M.-Th.). — *Syndromes encéphalitiques au cours des mal. inf. de l'enfance*, thèse Paris, 1935.

Conte (F.). — « L'encéphalite post-vaccinale », *La Méd. Intern.*, n° 11, nov. 1928.

Cordon et **Rhea**. — « Encéphalite post-vaccinale », *The Amer. journ. of the Med. sciences*, n° 1, juillet 1932.

Dally (Ph.). — « L'encéphalite post-vaccinale », *La Clin.*, mai 1930, n° 146.

Darleguy et **Bars**. — « L'encéphalite post-vaccinale », *Arch. de Méd. et Pharm. nav.*, n° 1, janvier-février-mars 1934.

Debenédetti. — « L'encéphalite post-vaccinale », *L'Art. med.*, n° 83, 15 nov. 1929.

Debenedetti et **Lardennois**. — « Coma fébrile chez un sujet récemment vacciné contre la variole : encéphalite post-vaccinale probable », *Presse Méd.*, 29 mars 1939, p. 478.

De Morsier (G.). — « Les encéphalites herpétiques. F. apoplectiques. F. convulsive et hallucinatoire. Contagion par le virus herpétique », *Presse Méd.*, 2 nov. 1938, p. 1611.

Dévé (M. F.). — « Un cas normand d'encéphalite post-vaccinale », *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 9 juillet 1929.

Drogendijk (Dordrecht). — « La prophylaxie de l'encéphalite post-

vaccinale », *Bruxelles Médical*, t. XX, n° 20, 17 mars 1940, p. 617 à 625.

Durel, **Linglin** et **Desmazes**. — « Mal. de Nicolas et Favre rapidement influencée par le 693 », *Bull. de la Soc. de derm. et syph.*, n° 1, janvier 1939, p. 26.

Eckstein (A.). — « Recherches cliniques et expérimentales sur l'encéphalite post-vaccinale : la perméabilité des méninges au cours de la réaction vaccinale normale », *Zeits. f. hyg. und Infektions-krankheiten*, 1930, vol. 3, p. 669-671.

— « Contribution à l'étude clinique de l'encéphalite vaccinale », *Deutschen medizinische Wochens*, 22 août 1930.

— « Encéphalite post-vaccinale expérimentale chez le singe », *Zeits. f. hyg.* t. CXII, fasc. 1, 1931, p. 151.

— « Encéphalite post-vaccinale », *Journ. Méd. de Buenos-Aires*, 17-20 août 1931.

— « Recherches cliniques et expérimentales sur l'encéphalite post-vaccinale », *Ztschr. I. Hyg. u. Infekt.* 113, 371-389, 1932.

Eckstein (A.), **Herzberg-Kremmer** (H.) et **Herzberg**. — « Recherches cliniques et expérimentales sur l'encéphalite vaccinale », *Deutschen Medizinische Wochens*, n° 7, 14 février 1930.

Eckstein, **Sioli** et **Herzberg-Kremmer**. — « Nouvelles observations et recherches sur l'encéphalite post-vaccinale », *Klinische Wochens*, n° 25, 18 juin 1932.

Estibotte (R.) et **Roussel** (H.). — « Essai de traitement du trachome avec le composé 33 chez 15 écoliers », *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, déc. 1940.

Euzière, **Pagès**. — « Sur les accidents nerveux consécutifs à la vaccination jennérienne », *Soc. Sciences Méd. Montpellier*, 25 nov. 1927.

Findlay (G.-M.) et **Callum** (Mc F.-O.). — « Chemotherapy of virus diseases », *Brit. Med. Journ.*, 16 avril 1938, p. 875.

Finot. — « Les complications de la vaccine. L'encéphalite vaccinale », *Revue thérapeutique des alcaloïdes*, n° 91, mai 1930.

Flexner (Simon). — « Encéphalite d'origine post-vaccinale et d'ori-

gines diverses », *The J. of the Am. Med. Ass.*, févr. 1930, vol. 94, n° 5.

Fracassi et **Recalde Cuestas**. — « Encéphalite post-vaccinale », *Rev. méd. del Rosario*, août 1928.

Frommel et **Baumgartner**. — « Accidents nerveux consécutifs à la vaccination antivariolique », *Schw. Med. Woch.* t. LVI, 4 sept. 1926.

Galli (P.). — « Encéphalopathies et myélopathies post-vaccinales », *La Pediatrica*, 1928.

Garret. — « Cas d'encéphalite post-vaccinale rapporté par le professeur Jorge », *Bull. off. Inter d'Hyg. pub.*, janvier 1927.

Giaume (C.). — « Encéphalite post-vaccinale », *Medicina infantile*, janvier 1932.

Gildemeister. — « Sur la question de l'encéphalite post-vaccinale. Recherches expérimentales sur le cerveau de l'animal, du vaccin inoculé sous la peau », *Arb. a. D. Reichsgeundheitsante*, 1926.

— « L'encéphalite post-vaccinale », *Zentralbl. für Bakteriologie*, vol. 110, 1929, p. 120.

— « Recherches expérimentales sur l'encéphalite post-vaccinale », *Deutsch. Med. Wochens*. 16 août 1929.

Giordanelli (L.). — « L'encéphalite post-vaccinale », *Rinasc. Med.*, 15 oct. 1933.

Giraud (P.), **Bernard** (R.) et **Provansol** (J.). — « Deux cas mortels d'encéphalite après vaccination antivariolique », *Marseille Médical*, 25 mai 1938.

Golomb (A.-B.) et **Slutsky** (A.-G.). — « Encéphalite post-vaccinale », *Klin. Med.*, juin 1935.

Gorter. — « Encéphalite post-vaccinale », *The journal of the A.N.A.N.* 9 déc. 1933.

Gotlieb et **Auber**. — « Contribution à l'étude des rapports de l'encéphalite et de la vaccination antivariolique », *Die Med. Woche*, 16 août 1929.

Gjurie (de Zagreb).— «La paramino-phémyl-sulfamide dans la mala-

die de Nicolas et Favre », *Münchena Med. Woch.*, 4 mai 1938, p. 335.

Granier (C.). — *Encéphalite post-vaccinale*, thèse Montpellier, 1936.

Grassi (E.). — « Contribution à l'étude de l'encéphalite post-vaccinale », *Clin. Pediatr.*, avril 1935.

Grincker (R.-R.). — « Pathologie de l'encéphalite vaccinale et rabique expérimentale », *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, janvier 1931

Gruneberg. — « Thérapeutique de l'encéphalite vaccinale », *Presse Méd.*, 19 nov. 1930.

Guillain (G.) et **Tiffeneau** (R.). — « Action favorable de la sulfamidothérapie dans un cas d'encéphalite choréique grave », *Académie de Méd.*, 27 mai 1941.

Guiz (H.-A.). — « Complication cérébrale post-vaccinale (encéphalite) et post-infectieuse », *Gazz. d'osped.*, 25 février 1934.

Haber (P.) et **Coquoin-Carnot**. — « Etude de l'action préventive de divers corps chimiques sur quelques inf. à ultra-virus », *C. R. Soc. biol.*, 1937, t. CXXVI, p. 672-673.

— « Essai de prophylaxie chimique de la poliomyélite expérimentale », *C. R. Soc. biol.*, 1937, t. CXXVI, p. 475-478.

Hekman (J.). — « L'encéphalite post-vaccinale et son trait. par le sérum analogue », *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 20 mai 1930.

Herkenrath (B.). — « Anatomie pathologique d'un cas d'encéphalite psot-vaccinale », *Zeitsch. f. d. Ges. Neurol. u. Psychiatr.*, 152, 293-300, 1935.

Herzberg. — « Sur la question de l'encéphalite post-vaccinale. Vaccin de génisse, virus herpétique et encéphalite post-vaccinale », *Arbeit. a. d. Reichsges.*, 1926, t. LVII.

Hinojar (G.) et **Corvacho** (H.). — « Traitement de la variole par le Prontosil », *Archiv. für Schiffs: und Tropen-Hygiene*, 44, n° 8, août 1940 et n° 9, septembre 1940.

Hogarth (J.-C.). — « Parabenzylamino-benzène-sulfamide dans la prévention des complications de la rougeole », *Bri. Med. journ.*, 8 avril 1939, n° 4083, p. 718-720.

— « Parabenzylaminobenzène sulfamide dans le traitement de la fièvre scarlatine », *Brit. Med. Journ.*, 11 déc. 1937, p. 1160-1162.

Houillon (Ch.). — « L'encéphalite post-vaccinale à propos d'un cas personnel, présentation de la malade », *Strasbourg Méd.*, 5 déc. 1932.

Huber (J.). — « Encéphalite post-vaccinale », *B. et M. Soc. Méd. des Hôp.*, 25 nov. 1926.

Hugh (S.), **Cumming**. — « L'encéphalite post-vaccinale aux Etats-Unis », *Bull. Mensuel de l'off. Intern. d'hyg. publ.*, oct. 1931.

Hurst (E.-W.) et **Fairbrother** (R.-W.). — « Encéphalite vaccinale expérimentale du cheval, avec référence spéciale au problème de l'encéphalite post-vaccinale humaine », *J. Path. et Bact.*, avril 1930.

Ikei (S.). — « Etude expérimentale sur l'étiologie de l'encéphalite post-vaccinale », *Jap. J. Exper. Med.*, 20 déc. 1932.

Imbert (G.). — « Sur un cas d'encéphalite post-vaccinale », *Gazette hebdomadaire des sciences méd. de Bordeaux*, 29 sept. 1935

Invaldi (A.). — « Encéphalite post-vaccinale », *Rev. Med. del Rosario*, déc. 1933.

Jorge. — « Variole et vaccine. Encéphalites post-vaccinales », *Bull. off. intern. d'hyg. publ.*, janvier 1927.

Kaiser (M.) et **Zappert** (J.). — « Recherche sur les séquelles des encéphalites vaccinales », *Münchener Medizinische Wochenschrift*, tome 84, nº 21, 21 mai 1937, p. 803.

Kaplau et **Bolgert**.— « Encéphalites de la vaccine et des mal. éruptives généralisées », *Sc. et thérap.*, février 1932.

Kinley (Mc E.-M.), **Acree** (E.-G.) et **Meck** (J.-S.). — « Sulfamilamide and virus diseases », *Science*, tome 87, 1938, p. 43.

— « La chimiothérapie dans les maladies à virus », *Journal infect. Dis*, janvier février 1939, t. LXIV.

Kinley (E.-B.). **Sinclair** (J.) et **Agrée** (E.-G.). — « Chemotherapy of virus infections », *Journ. Inf. Dis.*, 1939, p. 36.

Kling (C.). — « Expériences récentes faites en Suède sur l'encéphalite post-vaccinale », *Off. intern. d'hyg. publ.*, janv. 1932.

Knopfelmacher. — « Encéphalite post-vaccinale », *Wiener Klin. Wochens.*, 23 janv. 1930.

Kollar. — « Encéphalite post-vaccinale », *Monatsch. f. Kinderh.*, XXXIV, 1926, p. 51.

Kudebra. — « Recherche sur 27 cas d'encéphalite post-vaccinale », *München. Med. Woch.*, 4 mars 1932.

Lapin (M.). — « Un cas d'encéphalite type post-vaccinale », *Soc. de Méd. et d'hyg. du Maroc*, fév. 1932.

Le Faucheur, **Fahat** (R.), **Jeannot** et **Skandrani**. — « Trait. du trachome et de diverses affections oculaires par les sulfamidés et particulièrement par le G. 33 », *Tunisie Médicale*, 1940, n° 3, 113.

Lian. — « Sulfanilamide in trachoma », *The journal of Amer. Med. Ass.*, t. CXI, 16 juillet 1938.

Leoz (F.)l — « Le Benzylaminophényl sulfamide dans les processus infectieux », *Sem. Méd.*, 3 février 1938, t. XLV, n° 5, p. 267-269.

Levaditi, **Nicolau** et **Bayarri**. — « L'étiologie de l'encéphalite post-vaccinale », *Presse Méd.*, 5 février 1927.

Levaditi, **Bizé**, **Lépine** et **Troisier**. — « A propos de l'étiologie de l'encéphalite post-vaccinale », *Ac. de Méd.*, 10 juillet 1928.

Levaditi. — « L'activité thérapeutique des dérivés benzéniques sulfurés dans les mal. provoquées par les ultra-virus », *C. r. Soc. Biol.*, 1938, t. CXXVII, n° 11, p. 958-960.

— « Chimiothérapie de la Maladie de Nicolas et Favre exp. », *C. R. soc. Biol.*, 1938, t. CXXVIII, n° 22, p. 875-877.

— « Etude expérimentale, pathogénique, microbiologique et chimiothérapie de la mal. de Nicolas et Favre », *Soc. Fr. de dermatologie et de syphiligraphie*, 29 mai 1941.

Levent. — « A propos de l'encéphalopathie post-vaccinale », *Gaz. des Hôp.*, 27 mars 1929.

Van Lookeren. — « Un cas d'encéphalite post-vaccinale », *Med. Tidj voor Geneesk*, 8 janvier 1927.

Loe. — « Sulfanilamid treatment of trachoma », *J. of. Am. Med. Ass.*, t. CXII, 8 octobre 1938, p. 1371.

Lucksch. — « Vaccination antivariolique et encéphalite », *Med. Klin.*, 28 août 1924.

— « Encéphalite vaccinale », *Schweiz. Medic. Wochens*, 1925, n° 32.

— « Existe-t-il chez l'homme une encéphalite post-vaccinale? » *Zentralb. für Bakter*, 2 nov. 1925.

Lust (M.). — « L'encéphalite vaccinale », *La pathologie infantile*, janv. 1931.

Malossi. — « Sindromi nervose post-vaccinali », *Rivista clinica Pediatica*, sept. 1930.

— « Sur les encéphalites vaccinales », *Soc. Ital. de Pediatrie*, 1928.

Manicatide (M.) et **Constantinesco**. — « L'encéphalite post-vaccinale », *Romania Med.*, 1er février 1935.

Mazur. — « Un cas d'encéphalite post-vaccinale avec hémiplégie partielle persistante », *Polska gaz. Lekar*, 23 avril 1933.

Mikulowski (V.). — « Au sujet de l'encéphalite post-vaccinale », *Rev. franç. de pédiatrie*, oct. 1927.

— « Diagnostic différentiel entre l'encéphalite post-vaccinale et l'encéphalite épidémique », *Schweiz. Med. Woch.* mai 1928.

Montel (L.-R.) et **Nguyen van Tho**. — « Le rubiazol, la septazine et la soluseptazine dans la maladie de Nicolas et Favre », *Soc. dermat.*, 7 avril 1938.

Mornet (J.) et **Vigneron**. — « Deux cas mortels d'encéphalite de la vaccine », *Soc. Méd. d. Hôp. de Paris*, 4 déc. 1931.

Moulonguet (M.). — « Le rubiazol dans la maladie de Nicolas et Favre (localisation rectale) », *Soc. Gastro-ent.*, 9 mai 1938.

Muggia (A.). — « Compl. nerveuses de la vaccination jennérienne », *La Pedriatria del Medico Pratico*, juillet 1928.

Netter (A.). — « Encéphalite post-vaccinale », *Bull. acad. de Med.*, 21 juillet 1925 et *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 21 octobre 1926.

— « Encéphalite post-vaccinale ou encéphalite vaccinale », *Ac. Méd.* juillet 1929 et *Gazette des Hôpitaux*, 13 juillet 1929.

— « L'encéphalite vaccinale », *Acad. de Méd.*, 5 nov. 1929.

— « Encéphalite vaccinale. Efficacité des inj. de sérum de sujets récemment vaccinés avec succès », *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 21 déc. 1931.

Nobel. — « Contribution à l'étude de l'encéphalite post-vaccinale », *Gessels of Kinder in Wien*, 29 février 1928.

Oesterlin. — « La chimiothérapie des mal. inf. », *Klin. Woch.*, 23 nov. 1935, p. 1682-1684.

Ontiveros (F.-J.). — « Les phénomènes de réactivation microbienne à propos de l'encéphalite post-vaccinale », *Medicina Ibera*, 24 sept. 1927.

Ontiveros (F.-J.) et **d'Harcourt**. — « Encéphalite post-vaccinale », *Medic. Ibera*, 12 mars 1927.

Pagès, **Dor** et **Lanet**. — « Communications à la société de Médecine et d'hygiène du Maroc, séance d'octobre-novembre 1940 », *Maroc Médical*, janvier-février 1941.

Pagniez. — « La question de l'encéphalite post-vaccinale », *Presse Med.*, 29 janvier 1930, p. 134.

Paisseau et **Scherrer**. — « Encéphalite vaccinale avec vaccine généralisée », *Soc. de Pédiat.*, 19 nov. 1929.

Paisseau (G.). — « Encéphalite vaccinale », *Revue critique de pathol. et de thérap.*, n° 1, février 1930, p. 59 et *Journal de Méd. de Paris*, 6 mars 1930.

Palombi (P.). — « Varicella. Variola vaccinazione antivarolosa et encefalomielite », *P. M.*, 1938.

Paschen. — « Vaccine généralisée », *Zentralb. für die Gesante hyg.*, 1928, p. 348.

— « Sur la question de l'encéphalite post-vaccinale », *Deutsch. Med. Woch.*, 7 févr. 1930.

Paulian, **Aricesco** et **Finkelstein**. — « Encéphalomyélite ataxique après revaccination », *Soc. Méd. Hôp.*, 19 février 1932.

Paulian. — « Données cliniques et expérimentales sur les virus neurotropes », *Sem. des Hôp.*, 30 juin 1932.

Pehu et **Girard**. — « Un cas d'encéphalo-myélite post-vaccinale », *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 9 déc. 1930.

Penan. — *L'acide p. aminophényl-azo-salicylique* (corps G. 33) *dans le trait. du trachome* », thèse Montpellier, 1940.

Périé (H.). — *Traitement du zona ophtalmique par les sulfamides*, thèse de Bordeaux, 16 juillet 1941.

Pette. — « Le problème de l'encéphalite post-vaccinale (étude expérimentale et biologique) », *Münche. med. Woch.*, 3 fév. 1928. — « La place occupée par l'encéphalite post-vaccinale parmi les infections du système nerveux central », *Zentralb. für Bakt.*, vol. 110, 1929, p. 134.

Phylactos (A.). — « Trait. de la maladie de Nicolas et Favre par le prontosil. I. M. », *Soc. Méd. militaire Fr.*, 12 mai 1938.

Pierret. — « Vaccination antivariolique. Complications nerveuses. L'expérience britannique », *Biol. Med.*, fév. 1929.

Pinelli. — « Su due casi di encefalite post-vaccinale », *La Pedialria*, 1er oct. 1930.

Ramirez. — « Sobre un caso de encefalitis post-vaccinal », *Arch. Esp. de Pediatria*, avril 1933.

Refouel (T.), **Nitti** (Mme F.) et **Bovet** (D.). — « Données exp. sur la chimiothérapie des mal. inf. », *Am. Med. chir.*, mars 1938, t. III, nô 3, p. 61 à 77.

Ricardo, **Jorge**. — « Variole-vaccine. Encéphalites post-vaccinales », *Lisboa Medica*, juin 1928.

Riou. — « Trait. de la maladie de Nicolas et Favre par le rubiazol et la septazine », *Bull. Soc. Méd. Chirurg. de l'Indochine*, mai 1937.

Rix. — « Recherches histologiques et expérimentales sur l'encéphalite post-vaccinale », *Beitz. z. Path. Anat. u. z. allg. Path.*, 30 sept. 1931.

Rochin (H. R.). — « Encéphalite post-vaccinale associée au diabète insipide », *Ann. Jour. of Dis. of Child.*, déc. 1932.

Ronse. — « Essai de chimiothérapie de la chorio-méningite de la souris », *Comptes rendus des séances de la société de Biologie*, 127, 1938, p. 845-846.

Roper. — « Encéphalite post-vaccinale », *British Med. Journ.*, 15 juillet 1933.

Rosenthal (S.-M.), **Wooley** (J.-G.) et **Bauer** (H.). — « Chemiotherapy of choriomeningitis virus infection », *Public. Health Reports*, 52, 1937.

Rouèche. — « Vaccine et encéphalite. Réaction vaccinale », *L'œuvre méd.*, février 1927.

Russel et **Oddie**. — « Un cas mortel d'encéphalite post-vaccinale », *The Lancet*, 15 sept. 1928.

Sainz de Los Terreros. — « Encéphalite post-vaccinale », *Arch. Inf. de Pediatria*, juillet 1931.

Sako (W.), **Dwan** (P.-F.) et **Platon** (E.-S.). — « Sulfanilamide et sérum dans le trait. et la prophylaxie de la fièvre scarlatine », *Journ. Am. Med. Assoc.*, 10 sept. 1938, t. CXI, n° 11, p. 995-998.

Sanchis, **Bayarri** et **Montoliu-Volant**. — « Un cas d'encéphalite post-vaccinale », *Gienc. Med. Valencianas*, mars 1930.

Sanz Ibanez (J.) et **Rodriguez Pérez** (A.-R.). — Histologie de l'encéphalite post-vaccinale, *Madrid*, 1933.

Sardemann (E.). — « Un cas de méningo-encéphalomyélite post-vaccinale traitée par du sérum d'adulte récemment vacciné », *Ugesk. f. Laeger.*, 4 janvier 1934.

Van der Scheer et **Zijlstra** (R.). — « La thérapeutique de l'encéphalite et des inf. neurotropes analogues du système nerveux », *Nederlandsch. Tijdschrift voor Geneeskunde*, 24 sept. 1935, p. 4666, 4673.

Schjoth-Iversen. — « Sulphapyridine for post-vaccinal encephalitis », *Brit. Med. Journ.*, tome I, 1940, p. 33.

Schmid (H.). — « Sur l'anatomie pathologique de l'encéphalite dite post-vaccinale expérimentale », *Encéphale*, mai 1933, n° 5.

Sédallian. — « L'encéphalite post-vaccinale », *Le mouvement sanitaire*, n° III, juillet 1933. *L'Assoc. Méd.*, n° 10, oct. 1933.

Sedan (J.), **Koutseef** (A.) et **Cazalis** (A.). — « Le trait du trachome par le corps G 33 », *Soc. d'ophtalmol. de Paris*, janvier 1940.

Sedan (J.), **Koutseef** (A.), **Gauran** et **Livon**. — « Le traitement du trachome par le corps G 33 », *Arch. Inst. Pasteur de Tunis*, déc. 1940, 29, fasc. 4, 398.

Sedan. — « A propos de la sulfamidothérapie du trachome », *Presse Méd.*, n° 36, 17 avril 1940.

— « Essais sur la chimiothérapie du trachome (lutazol) sous les directives de Burnet, Guénod et Nataf », *Ann. d'Ocul.*, 1941, p. 253.

Spostakovich (V.-V.). — *Revue de littérature récente sur l'encéphalite post-vaccinale. Sovet. Psickhon*, n° 2, p. 145-149, 1933.

Sinn (K.-A.). — « Encephalitis post-vaccinationem in *Med. Indië. Maandschrift. voor Kindergeneeskunde*, mai 1935.

Sobernheim. — « L'encéphalite post-vaccinale. A propos de l'article du Dr Juilliard : « la vaccination jennérienne est-elle absolument inoffensive? », *Revue Méd. Suisse-Romande*, 25 mars 1928.

Statistique hollandaise 1929. « Encéphalite post-vaccinale », *Arch. Méd. des inf.*, 1930, p. 710.

Strefler. — « Encéphalite post-vaccinale en Autriche de 1930 à 1937 », *Wiener klinische Wochenschrift*, t. 51, n° 15, 15 avril 1938, p. 425-427.

Szymarrowski (Z.) et **Zandowa** (N.). — « Etude expérimentale de l'encéphalite post-vaccinale », *Med. doswiadez. i. spol.*, n. 14, 1931.

Taylor (J.-F). — « Un cas mortel d'encéphalite post-vaccinale », *The Lancet*, 22 juin 1929.

Therburgh. — « L'encéphalite post-vaccinale en Hollande », *Nederl. Tijdschrift voor. Geneeskunde*, 29 oct. 1927.

Thomas (E.). — « Vaccination. Réactions tardives et encéphalites tardives », *Deutsche mediz. Wochenschrift*, 2 nov. 1934.

Thompson (R.). — « Etiologie de l'encéphalomyélite post-vaccinale », *Arch. of Pathology*, oct. 1931.

Todorovitch (M.-K.). — « Troisième cas d'encéphalite post-vaccinale », *Srpski Arch. Za. Celokupno Lekarstvo*, sept. 1931.

Trivas. — « Encéphalite vaccinale mortelle », *Arch. Méd. des enf.*, 1932, p. 668.

Turnbull (M.) et **Mac-Intosh** (J.). — « Encéphalo-myélites post-vaccinales », *Brit. Journ. of experim. pathol.*, avril 1926.

Vallette (A.) et **Hœrner** (Mlle G.). — « Encéphalites post-vaccinales », *Strasbourg Méd.*, 15 déc. 1935.

Van Bogaert (L.) et **Borremans**. — « Sept obs. d'encéphalite post-vaccinale en Belgique, 1927 », *Bruxelles Méd.*, 28 juin 1931.

Vancea. — « La sulfamidothérapie dans le trait du trachome », *Ann. d'Ocul.*, 1941, p. 300.

Van Gehuchten et **Falcon**. — « Etude histo-pathologique d'un cas d'encéphalite vaccinale », *Revue Neurologique*,, tome I, n° 1, juillet 1934.

Vedel, **Puech** et **Lapeyrie**. — « Myélite à début brusque survenue après une vaccination antivariolique, paraplégie flasque, puis spasmodique. Guérison », *Soc. Sc. Méd. et Biol. de Montpellier et du Languedoc Médit.*, 22 juillet 1927.

Veilchenblau (L.). — « Sur le trait du processus encéphalitique par l'essence de térébenthine et l'alcool en injection », *Münchener Mediz. Wochens.*, 79, 8 janvier 1932.

Voizard et **Baize**. — « Les encéphalopaties post-vaccinales et leur pathogénie », *Gaz. des Hôp.*, 24 sept. 1927.

Walthard. — « Les affinités du virus vaccinal pour le système nerveux central. Animaux réceptifs à la vaccine », *Schw. Med. Woch.* 1926, n° 35.

Wiermsa. — « Encéphalite post-vaccinale », *Acta Psychiatrica et Neurol.*, Copenhague, 1927, n° 2.

Wilson et **Ford** (F.-R.). — « Les complications nerveuses de la variole, de la vaccine et de la varicelle avec observations inédites », *Bull. of the John Hopkin Hospital*, t. XV, n° 6, juin 1927.

Winnicott (D.-W.) et **Gibbs**. — « Encéphalite varicelleuse et encéphalite vaccinale », *Brit. Journ. of Child. dis*, avril-juin 1926.

Zappert (J.). — « L'encéphalite post-vaccinale à Vienne et dans la Basse-Autriche en 1929 », *Wien. Med. Woch.*, 18 janv. 1930.

Imprimerie Brère, 18, rue du Peugue, Bordeaux — 1941.